



LAPORAN AKHIR
SKIM RISET DASAR UNIVERSITAS ANDALAS
TAHUN 2019

SUB TEMA PENELITIAN : GIZI DAN KESEHATAN

**SUB TOPIK PENELITIAN : GIZI, KESEHATAN DAN PENYAKIT TROPIS
DAN PENYAKIT TAK MENULAR**

JUDUL PENELITIAN :
**KARAKTERISASI DAN ANALISIS SIFAT FISIKOKIMIA SISTEM
DISPERSI PADAT SENYAWA OBAT CANDESARTAN**

TIM PENGUSUL:

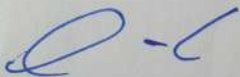
- | | | |
|---|----------------------|-----------|
| 1. Deni Noviza, M.Si., Apt | (NIDN 0206128002) | (Ketua) |
| 2. Uswatul Hasanah, M.Si., Apt(NIP: 198909092019032020) | | (Anggota) |
| 3. Azwita | (No. BP. 1411012002) | (Anggota) |
| 4. Arini Intan Mutia | (No. Bp. 1511014018) | (Anggota) |

Penelitian ini Dibiayai oleh
UNIVERSITAS ANDALAS
Sesuai dengan Kontrak Penelitian Riset Dasar (RD)
Nomor : **T/22/UN.16.17/PT.01.03/RD-Obat dan Kesehatan/2019**
Tahun Anggaran 2019


HALAMAN PENGESAHAN
LAPORAN AKHIR RISET DASAR UNIVERSITAS ANDALAS

Judul Penelitian	: Karakterisasi dan Analisa Sifat Fisikikimia Sistem Dispersi Padat Senyawa Obat Candesartan	
Skim	: Riset Dasar	
Sub Tema Penelitian	: Gizi dan Kesehatan	
Sub Topik Penelitian	: Gizi, Kesehatan dan Penyakit Tropis dan Penyakit Tak Menular	
Ketua Peneliti	:	
a. Nama Lengkap	: Deni Noviza, M.Si., Apt	P
b. NIDN	: 0206128002	
c. Jabatan Fungsional	: Lektor	
d. Program Studi	: Farmasi	
e. Nomor HP	: 085267396669	
f. Alamat e-mail	: deninoviza@phar.unand.ac.id	
Anggota Peneliti	:	
a. Nama Lengkap	: Uswatul Hasanah, M.Si., Apt	
b. NIP	: 198909092019032020	
c. Prodi, Fak	: Farmasi	
Anggota Mahasiswa 1	:	
a. Nama Lengkap	: Azwita	
b. No. BP	: 1411012002	
c. Prodi, Fak	: Farmasi	
Anggota Mahasiswa 2	:	
a. Nama Lengkap	: Arini Intan Mutia	
b. No BP	: 1511014018	
c. Prodi, Fak	: Farmasi	
Biaya Penelitian Keseluruhan	: Rp 30.000.000,00	
Biaya Penelitian	:	
- Diusulkan ke Unand	: Rp. 30.000.000,00	
- Dana internal Fak/PPs	: -	
- Dana institusi lain	: -	

Mengetahui,
Ketua Program Studi Farmasi
Fakultas Farmasi Universitas Andalas


Lili Fitriani, M.Pharm., Sc., Apt.
NIP. 19850717 200912 2003

Padang, 29 November 2019
Ketua Peneliti,


Deni Noviza, M.Si., Apt
NIP. 19800612 200912 2 002

Menyetujui,
Dekan Fakultas Farmasi
Universitas Andalas



Prof. Dr. Fatma Sri Wahyuni, Apt.
NIP. 19740413 200604 2 001

RINGKASAN

Candesartan adalah obat antihipertensi yang termasuk dalam golongan ACE (*Angiotensine Converting Agent*) Inhibitor. Candesartan termasuk ke dalam golongan obat kelas 2 berdasarkan *Biopharmaceutical Classification System* (BCS), dimana candesartan mempunyai kelarutan yang rendah di dalam air namun permeabilitas membran yang tinggi. Obat dengan golongan ini sering menunjukkan adsorpsi gastrointestinal yang rendah karena buruknya kelarutan obat dalam cairan gastrointestinal yang nantinya akan menyebabkan bioavailabilitas oral yang rendah pula. Adsorpsi oral dari candesartan ditentukan oleh kecepatan disolusinya. Oleh karena itu perlu dilakukan usaha untuk meningkatkan kelarutan dan laju disolusi dari candesartan untuk meningkatkan bioavailabilitasnya. Adapun sifat fisikokimia candesartan yang lain yaitu derajat disosiasi asam (pKa) yaitu 6.

Penelitian ini bertujuan untuk membentuk dispersi padat antara candesartan dengan HPMC sebagai pembawa dan melihat pengaruhnya terhadap kelarutan dan laju disolusi candesartan.

Penelitian ini akan dilaksanakan secara eksperimental yang terdiri dari dua tahapan utama: tahap pembentukan dispersi padat dengan menggunakan metode pelarutan dan untuk proses pengeringannya menggunakan metode freeze drying dan spray drying. Tahapan berikutnya adalah melakukan karakterisasi dari sistem dispersi padat yang didapatkan. Hasil dispersi padat dengan dua metode di atas akan dikarakterisasi sifat fisikokimianya meliputi: analisis vibrasi padatan dari radiasi sinar infra merah (FT-IR), analisis morfologi bentuk padatan dengan *Scanning Electron Microscopy* (SEM), analisis termal menggunakan metode *Differential Scanning Calorimetry* (DSC), analisis difraksi padatan kristal dengan metode X-ray Powder Diffractometry (XRPD), uji kelarutan dan uji disolusi.

Penelitian ini diharapkan akan menambah khazanah ilmu pengetahuan dalam karakterisasi dan analisis sistem padatan serta memperkaya bahan ajar dalam matakuliah Farmasi Fisika yang diampu oleh tim peneliti. Sebagai luaran wajib, penelitian ini akan dipublikasikan di jurnal internasional bereputasi terindeks scopus.

Kata kunci: candesartan, dispersi padat, HPMC, kelarutan

PRAKATA

Alhamdulillah, segala puji dan syukur penulis panjatkan kehadirat Allah SWT yang telah melimpahkan Rahmat dan Karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian ini dan menyusun laporan kemajuan penelitian yang berjudul “**Karakterisasi dan Analisa Sifat Fisikikimia Sistem Dispersi Padat Senyawa Obat Candesartan**”, yang dibiayai dengan Dana Skim Riset Dasar (RD) Universitas Andalas Tahun Anggaran 2019.

Selesainya penelitian ini tidak lepas dari dukungan dan bantuan dari berbagai pihak. Pada kesempatan ini penulis ingin menyampaikan ucapan terimakasih yang sebesar-besar nya kepada:

1. Bapak Prof. Dr. Fatma Sri Wahyuni, Apt, selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Andalas yang telah memberikan izin untuk melakukan penelitian.
2. Bapak Prof. Dr. Erizal, M.Si., Apt selaku Kepala Laboratorium Teknologi Tablet yang memberikan persetujuan untuk melakukan penelitian ini.
3. Serta semua pihak yang telah membantu sehingga penelitian ini dapat terselesaikan.

Atas bantuan yang diberikan semoga Allah SWT melimpahkan rahmat dan karunia-nya kepada semua pihak yang telah membantu penulis, Amin. Akhirnya penulis berharap semoga penelitian ini dapat bermanfaat untuk kita semua dan untuk perkembangan ilmu pengetahuan .

Padang, November 2019

Penulis

DAFTAR ISI

HALAMAN PENGESAHAN	2
RINGKASAN	3
PRAKATA	4
DAFTAR ISI	5
DAFTAR TABEL	6
DAFTAR GAMBAR	7
BAB 1. PENDAHULUAN	8
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA	10
BAB 3. METODE PENELITIAN	13
BAB 4. HASIL PENELITIAN	17
BAB 5. PEMBAHASAN.....	24
BAB 6. KESIMPULAN DAN SARAN	
DAFTAR PUSTAKA	25

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1. Metode dan perbandingan dispersi padat candesartan	13
2. Hasil Pemeriksaan Bahan Baku candesartan	17
3. Hasil pemeriksaan HPMC	18

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. Struktur Kimia Candesartan	10
2. Difraktogram sinar-X candesartan	19
3. Difraktogram sinar-X HPMC	19
4. Difraktogram sinar-X campuran fisik 1:1 candesartan-HPMC	20
5. Difraktogram sinar-X dispersi padat A	20
6. Difraktogram sinar-X dispersi padat B	20
7. Difraktogram sinar-X dispersi padat C	21
8. Difraktogram sinar-X dispersi padat D	21
9. Difraktogram sinar-X dispersi padat E	21
10. Difraktogram sinar-X dispersi padat F	22
11. Spektrum FTIR Candesartan	23
12. Spektrum FTIR HPMC	23
13. Spektrum FTIR Campuran Fisik Candesartan-HPMC 1:1	23
14. Spektrum FTIR Dispersi Padat A	24
15. Spektrum FTIR Dispersi Padat B	24
16. Spektrum FTIR Dispersi Padat C	24
17. Spektrum FTIR Dispersi Padat D	25
18. Spektrum FTIR Dispersi Padat E	25
19. Spektrum FTIR Dispersi Padat F	25
20. Morfologi SEM candesartan;	25
21. Morfologi SEM HPMC	25
22. Morfologi SEM Dispersi Padat A	26
23. Morfologi SEM Dispersi Padat B	26

I. LATAR BELAKANG

Sifat fisikokimia suatu senyawa obat mempunyai peranan penting dalam tahap pengembangan obat, sehingga pemahaman secara komprehensif tentang karakteristik suatu senyawa obat sangat diperlukan. Sekitar 80% zat aktif farmasi atau *Active Pharmaceutical Ingredient* (API) berbentuk padatan. Kelarutan zat aktif farmasi merupakan salah satu sifat fisikokimia yang sangat penting dalam pengembangan bentuk sediaan padat yang berkualitas dan efektif. Laju disolusi zat aktif farmasi dalam media saluran cerna akan mempengaruhi laju absorpsi dan ketersediaan hayati zat aktif dalam sirkulasi sistemik (plasma) (Zaini et al, 2011).

Kecepatan dan jumlah zat aktif farmasi yang mencapai sirkulasi sistemik akan secara langsung berkorelasi dengan aktivitas terapetiknya. Semakin cepat konsentrasi zat aktif farmasi memasuki aliran darah maka *onset of action* (mula kerja) obat tersebut juga akan semakin cepat (Kalepu et al, 2015). Kelarutan dan laju disolusi zat aktif farmasi dipengaruhi oleh berbagai parameter, diantaranya sifat fase padat atau bentuk kristalin zat aktif farmasi, ukuran dan luas permukaan partikel zat aktif farmasi serta penambahan eksipien – eksipien yang memperbaiki laju disolusi (seperti surfaktan, siklodextrin dll) (Octavia et al, 2015; Masuda et al, 2012; Noviza et al, 2015).

Berbagai pendekatan untuk mengatasi permasalahan kelarutan zat aktif farmasi yang rendah dalam air telah dilakukan, baik dengan modifikasi secara kimiawi pada struktur molekul zat aktif farmasi maupun modifikasi secara fisika pada fase padatannya. Beberapa metode yang telah dilakukan untuk meningkatkan kelarutan zat aktif farmasi yaitu dengan pembentukan sistem biner (Zaini et al., 2015a), pembentukan sistem eutetik (Zaini et al., 2015b), pembentukan dispersi padat dengan teknik spray drying (Fitriani et al., 2015) dan pembentukan kompleks inklusi dengan β -siklodekstrin (Octavia et al., 2015; Noviza et al., 2015).

Salah satu cara untuk meningkatkan kelarutan obat yang memiliki kelarutan rendah dalam air adalah dengan sistem dispersi padat menggunakan pembawa yang larut dalam air (Chiou and Riegelman, 1969 ; Ford, J.L, 1986).

Candesartan adalah obat antihipertensi yang termasuk dalam golongan ACE (*Angiotensine Converting Agent*) Inhibitor. Candesartan termasuk ke dalam golongan obat kelas 2 berdasarkan *Biopharmaceutical Classification System* (BCS),

dimana candesartan mempunyai kelarutan yang rendah di dalam air namun permeabilitas membran yang tinggi. Obat dengan golongan ini sering menunjukkan adsorpsi gastrointestinal yang rendah karena buruknya kelarutan obat dalam cairan gastrointestinal yang nantinya akan menyebabkan bioavailabilitas oral yang rendah pula. Adsorpsi oral dari candesartan ditentukan oleh kecepatan disolusinya. Oleh karena itu perlu dilakukan usaha untuk meningkatkan kelarutan dan laju disolusi dari candesartan untuk meningkatkan bioavailabilitasnya. Adapun sifat fisikokimia candesartan yang lain yaitu derajat disosiasi asam (pK_a) yaitu 6.

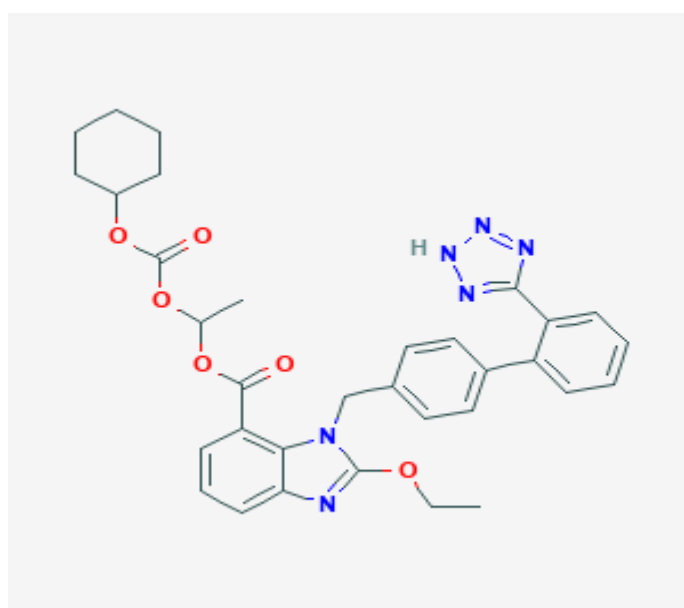
Penelitian ini bertujuan untuk membentuk dispersi padat antara candesartan dengan HPMC sebagai pembawa dan melihat pengaruh nya terhadap kelarutan dan laju disolusi candesartan.

Sifat hidrofobik candesartan ini menjadi peluang untuk dilakukan modifikasi sifat fisikokimia dengan dispersi padat. Pada dispersi padat akan terjadi pengurangan ukuran partikel obat, pengaruh solubilisasi pembawa, peningkatan daya keterbasahan dan pembentukan sistem dispersi yang metastabil, sehingga dapat meningkatkan kelarutan dari candesartan.

II. TINJUAN PUSTAKA

2.1 Candesartan

Candesartan adalah senyawa antihipertensi yang bekerja dengan cara menghambat reseptor angiotensin, sehingga menghalangi perubahan angiotensin I menjadi angiotensin II dan menyebabkan tidak terjadinya vaso konstriksi pembuluh darah sehingga menyebabkan terjadinya penurunan tekanan darah. Selain itu candesartan juga dapat menyebabkan penurunan tekanan yang dapat menyebabkan jantung memompakan darah, sehingga candesartan juga digunakan pada pasien gagal jantung (Al Omari, 2011)



Gambar 1. Struktur Kimia Candesartan

Candesartan mempunyai nama kimia berdasarkan IUPAC yaitu 2-ethoxy-3-[21-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl-methyl]-3H-benzoimidazole-4-carboxylic acid 1-cyclohexyloxy carbonyloxy-ethyl ester. Candesartan termasuk ke dalam golongan obat kelas 2 berdasarkan *Biopharmaceutical Classification System* (BCS), dimana candesartan mempunyai kelarutan yang rendah di dalam air namun permeabilitas membran yang tinggi. Adapun sifat fisikokimia candesartan yang lain yaitu derajat disosiasi asam (pKa) yaitu 6. Zat aktif candesartan berupa serbuk putih sampai agak putih. Kelarutan dalam benzyl alcohol 0,3 M dan kelarutan dalam air $<8 \times 10^{-8}$ M. Koefisien partisi pada pHs 1,1; 6,9 dan 8,9 adalah > 1000 . Hal ini menandakan bahwa candesartan sangat higroskopis (Cagigal, 2001).

2.2 Dispersi Padat

Dispersi padat adalah salah satu cara yang efektif untuk meningkatkan kelarutan obat yang sukar larut dalam air. Dalam pembuatan sistem dispersi padat ini, sangat penting memahami sifat-sifat fisikokimia obat dan pembawa yang cocok agar dapat meningkatkan laju disolusi obat (Ankit et al., 2014). Berdasarkan jenis pembawa yang digunakan, dispersi padat diklasifikasikan sebagai berikut:

1. Generasi pertama

Dispersi padat generasi pertama ini awalnya dikembangkan oleh Sekiguchi dan Obi pada tahun 1961. Dalam generasi pertama ini, dispersi padat dibuat dengan menggunakan pembawa berupa kristal alam seperti urea dan manitol. Memiliki kelemahan membentuk dispersi padat kristal, yang termodinamika lebih stabil dan tidak melepaskan obat secepat yang amorf.

2. Generasi Kedua

Pembawa yang digunakan dalam dispersi padat ini berbentuk amorf. Pembawa dapat berupa polimer alam maupun polimer sintetis. Polimer alam seperti etil selulosa, hidroksil propil metil selulosa (HPMC), hidroksipropil selulosa (HPC), dan turunan pati seperti siklodekstrin. Polimer sintetis seperti polietilen glikol (PEG), povidon (PVP), dan polimetakrilat.

3. Generasi Ketiga

Dispersi padat generasi ketiga menggunakan pembawa yang meningkatkan kelarutan dalam air seperti surfaktan. Surfaktan yang dapat digunakan yaitu poloxamer 407 dan compritol 888 ATO. Selain itu, pembawa yang digunakan juga dapat berupa campuran polimer atau campuran polimer amorf dengan surfaktan.

Pendekatan perbaikan kelarutan candesartan yang telah dilakukan oleh peneliti yang lain yaitu dengan pembentukan sistem dispersi padat candesartan – Aerosil 200 (Li, et al., 2015), candesartan – PEG 6000 (Adeli, 2013), pembentukan mikrokapsul dengan teknik berlapis (Zhang, et al., 2010), pembentukan nanopartikel candesartan – Eudagrit 200 (Payab, et al., 2014), dan pembentukan candesartan dengan spray drying (Li, et al., 2013). Metode ini telah memberikan hasil perbaikan pada sifat fisikokimia dari candesartan. Pembuatan dispersi padat candesartan yang telah dilakukan tersebut

baru menjelaskan tentang fenomena perubahan sifat termal, kristal dan morfologi, namun penjelasan tentang pengaruh dispersi padat terhadap kelarutan belum dikembangkan. Pada penelitian ini, dispersi padat dikembangkan untuk dikarakterisasi dan dianalisis struktur kristal tunggal serta pengaruh terhadap kelarutan sebagai tujuan penelitian.

III. METODE PENELITIAN

3.1 Alat

Timbangan digital (Shimadzu-AUX 220), *hot plate*, FT-IR, difraktometer sinar-X serbuk (Rigaku tipe RINT-2500), alat analisa *Differential Thermal Analysis* (Shimadzu DTA), *Scanning Electron Microscopy* (Jeol tipe JSM-6360LA, Japan), alat uji laju disolusi (*SR8 Plus Dissolution Test Station Hanson Virtual Instrument*), *micropipette* (Socorex, Swiss), *aluminium foil*, kertas saring *Whatman* ukuran 0,2 μm dan 0,45 μm , tube, desikator dan alat-alat gelas standar laboratorium lainnya.

3.2. Bahan

Bahan yang dibutuhkan yaitu Candesartan (Kimia Farma, Indonesia), Gelucire (Merck), Poloxamer (Merck), 2 propanol PA (Merck), nitrogen cair, Aquadest,

3.3 Prosedur Penelitian

3.3.1 Pemeriksaan Bahan Baku

Pemeriksaan bahan baku dan bahan pembantu dilakukan dengan cara yang sesuai dengan *Farmakope Indonesia edisi IV*, *Martindale The Extra Pharmacopea 36th*, dan *Handbook of Pharmaceutical Excipient 6th edition* meliputi pemeriksaan organoleptis, kelarutan, dan identifikasi.

3.3.1 Pembuatan Dispersi Padat

Tabel 1. Metode dan perbandingan dispersi padat candesartan

Bahan	Perbandingan Berat Dispersi Padat					
	Freeze Drying			Spray Drying		
	A	B	C	D	E	F
candesartan	1	1	2	1	1	2
HPMC	1	2	1	1	2	1

Candesartan dan HPMC dicampur dengan perbandingan 1:1 ; 2:1 dan 1:2

(b/b). Candesartan dilarutkan dalam 5 ml 2-propanol, sedangkan HPMC dilarutkan

didalam 50 mL *aquadest*. Kedua larutan dicampurkan kemudian dihomogenkan diatas *magnetic stirrer*. Setelah homogen, campuran dikeringkan dengan teknik *freeze drying* pada suhu tahap pengeringan utama -21°C dan suhu tahap pengeringan kedua 24°C . Proses *freeze drying* ini dilakukan sampai sampel kering dari air. Hasil pengeringan disimpan dalam wadah tertutup rapat dan dimasukkan ke dalam desikator.

3.3.2 Karakterisasi Dispersi Padat

a. Analisis Difraksi Sinar-X

Analisis difraksi sinar-X serbuk sampel dilakukan pada suhu ruang dengan menggunakan alat tipe difraktometer rigaku tipe RINT-2500. Analisis dilakukan pada rentang 2 theta $10^{\circ} - 35^{\circ}$. Sampel diletakkan pada sampel holder (kaca) dan diratakan untuk mencegah orientasi partikel selama penyiapan sampel.

b. Analisis *Differential Scanning Calorimetry* (DSC)

Analisis termal sampel dilakukan dengan menggunakan alat *Differential Scanning Calorimetry* (DSC) yang dikalibrasi suhunya dengan Indium. Sampel sejumlah 5mg diletakkan pada pan aluminium yang tertutup. Alat DTA diprogram pada rentang suhu 50°C sampai 250°C dengan kecepatan pemanasan 10°C per menit.

c. Analisis Spektrofotometri IR

Sampel diletakkan di atas kristal ATR hingga menutupi semua permukaan kristal. Sampel ditutup dengan memberikan sedikit tekanan dan spektrum serapan IR diambil untuk Analisis dilakukan pada zat aktif, zat-zat pembantu, dan disperse padat.

d. Analisis *Scanning Electron Microscopy* (SEM)

Sampel serbuk diletakkan pada *sample holder* aluminium, kemudian diamati pada berbagai perbesaran alat SEM (Jeol tipe JSM-6360LA, Japan).

e. Penetapan Perolehan Kembali candesartan dalam Sampel

Pada masing-masing formula ditimbang serbuk dispersi padat setara dengan 50 mg candesartan. Serbuk dimasukkan ke dalam labu ukur 100 ml larutkan dengan 2-propanol kemudian cukupkan volume sampai tanda batas (konsentrasi 500 $\mu\text{g/mL}$). Ambil 5 mL dari larutan tersebut, masukkan kedalam labu 50 mL dan cukupkan volume sampai tanda batas (konsentrasi 50 $\mu\text{g/mL}$). Ambil 5 mL dari larutan tersebut, masukkan ke dalam labu 25 mL dan cukupkan volume sampai tanda batas (konsentrasi 10 $\mu\text{g/mL}$). Konsentrasi candesartan dalam disperse padat ditentukan menggunakan kurva kalibrasi lalu dihitung masing-masing formula dan ditentukan persen perolehan kembalinya. Pengulangan untuk penetapan kadar dilakukan tiga kali.

f. Uji Kelarutan

Uji kelarutan dilakukan pada candesartan murni, campuran fisik, dan hasil *freeze drying* dan *spray drying* yang dibuat menjadi larutan jenuh. Masing-masing formula ditimbang setara dengan sejumlah berlebih candesartan, lalu dimasukkan dalam Erlenmeyer 100 mL. Kemudian ditambahkan 100 mL air suling bebas CO_2 , pengujian dilakukan selama 72 jam menggunakan alat *orbital shaker* pada suhu 25°C . Pengujian dilakukan tiga kali pengulangan. Setelah itu sampel disaring dengan menggunakan kertas saring *Whatman*. Hasil saringan dianalisa dengan menggunakan spektrofotometer UV-VIS pada panjang gelombang maksimum candesartan.

g. Uji Disolusi

Penetapan profil disolusi dari dispersi padat candesartan dengan menggunakan alat disolusi tipe basket. Labu disolusi diisi dengan medium dapar phospat pH 6,5 sebanyak 900 mL lalu suhu diatur pada $37^\circ\text{C} \pm 0,5^\circ\text{C}$. Kemudian serbuk setara dengan 8 mg candesartan dimasukkan ke dalam kapsul. Kapsul yang telah terisi sampel dimasukkan ke dalam keranjang yang kemudian ditempatkan ke dalam wadah silinder, keranjang diputar dengan kecepatan 100 rpm. Larutan disolusi dipipet 5 ml pada menit ke 5, 10, 15, 30, 45, dan 60. Pada setiap pemipetan diganti dengan medium disolusi (volume dan suhu yang sama

saat pemipetan). Serapan larutan yang telah dipipet dari medium disolusi diukur pada panjang gelombang maksimum. Kadar candesartan yang terdisolusi pada setiap waktu dapat dihitung dengan menggunakan kurva kalibrasi.

3.3 Pengolahan Data

Data berupa jumlah zat aktif yang berpenetrasi per-satuan waktu diolah menggunakan beberapa model matematis dan dianalisa secara statistik menggunakan ANOVA satu arah

IV. HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1. HASIL PENELITIAN

1. Hasil pemeriksaan Bahan Baku

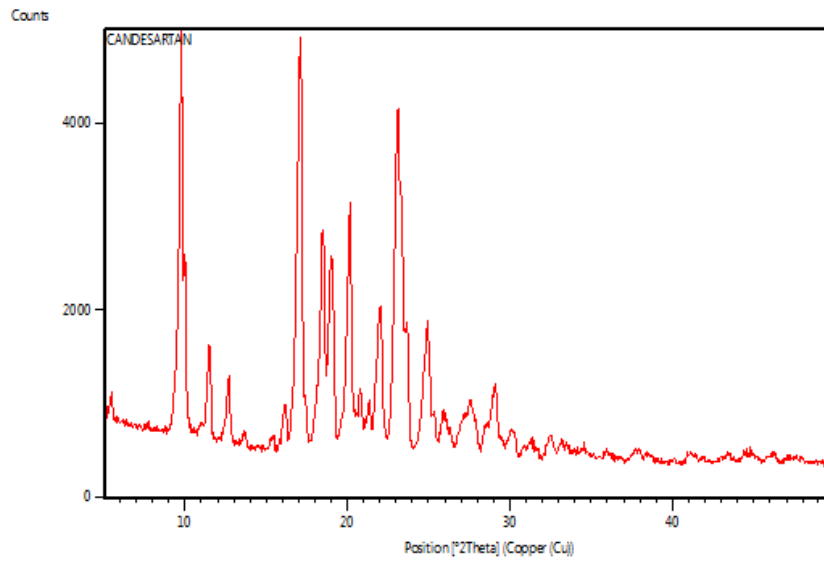
Tabel 2. Hasil Pemeriksaan Bahan Baku Candesartan

No.	Pemeriksaan	Persyaratan (<i>Martindale The Extra Pharmacopeia 36th edition</i>)	Pengamatan
1	Pemerian		
	a. Bentuk	Serbuk Hablur	Serbuk Hablur
	b. Bau	Tidak berbau	Tidak berbau
	c. Warna	Putih hingga hampir putih	Putih
2	Kelarutan		
	a. Dalam air	Praktis Tidak Larut dalam Air	1:10000
	b. Dalam Metanol	larut	1:5000
	c. Dalam n-butanol	Larut	1:10
3	Identifikasi		
4.	Panjang Gelombang dalam Metanol	255 nm	255 nm

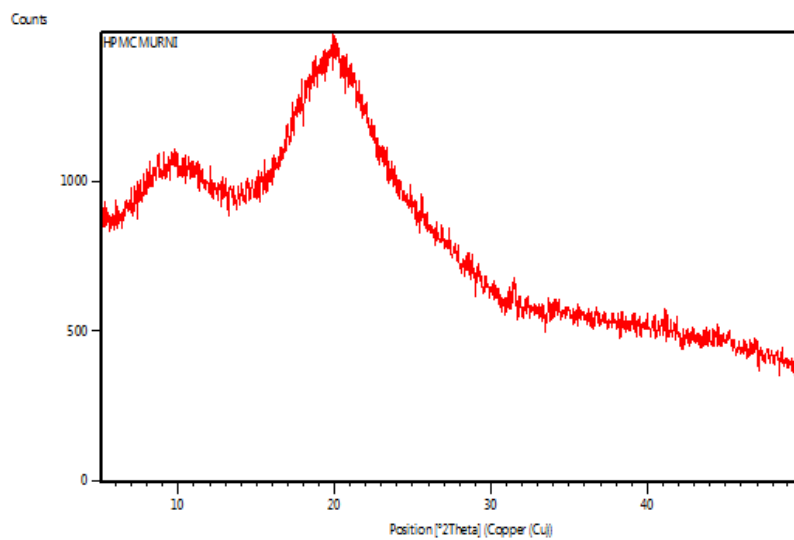
Tabel 3. Hasil pemeriksaan HPMC

No.	Pemeriksaan	Persyaratan	Pengamatan
	Pemerian (Rowe, R.C, 2009)		
	a. Bentuk	Serbuk hablur	Serbuk hablur
	b. Bau	Tidak berbau	Tidak berbau
	c. Warna	Putih	Putih
	d. Rasa	Tidak berasa	Tidak berasa
	Kelarutan (Rowe, R.C, 2009)		
	Dalam air	Larut	1 g /30 ml (membentuk larutan kental)

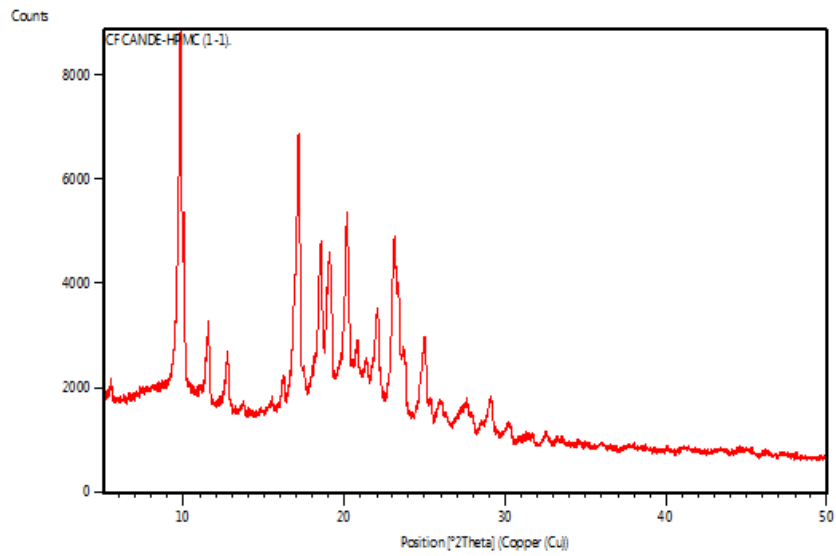
2. Hasil Pemeriksaan dengan Difraksi Sinar X



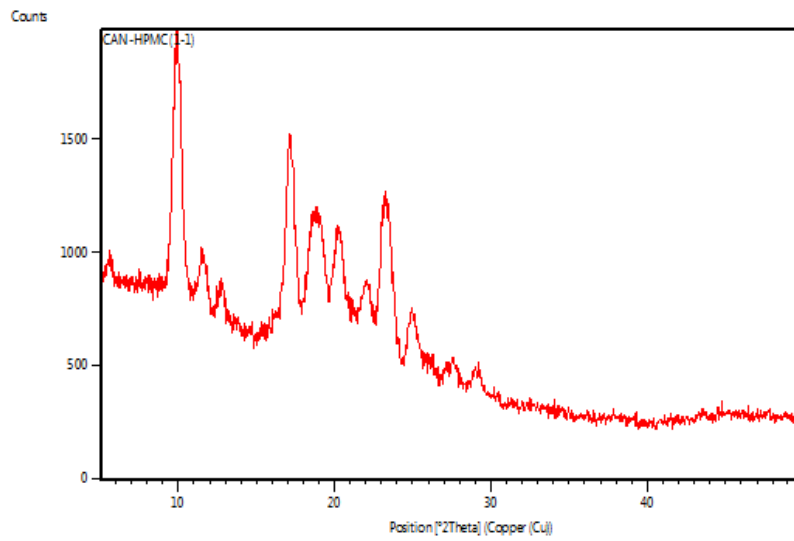
Gambar 2. Difraktogram sinar-X candesartan



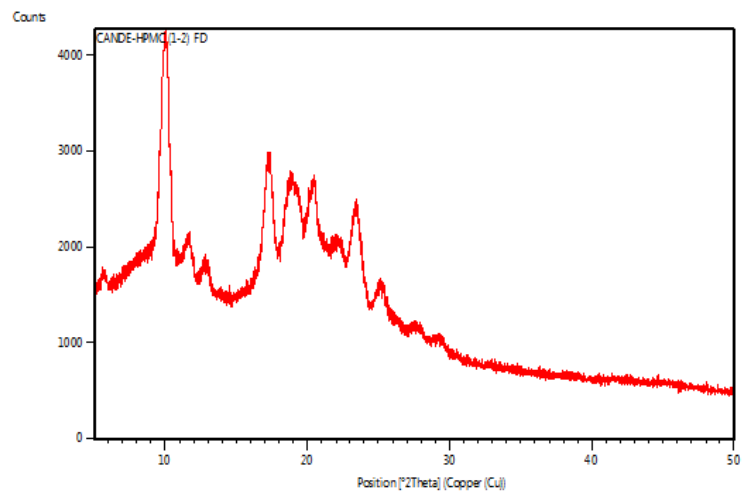
Gambar 3. Difraktogram sinar-X HPMC



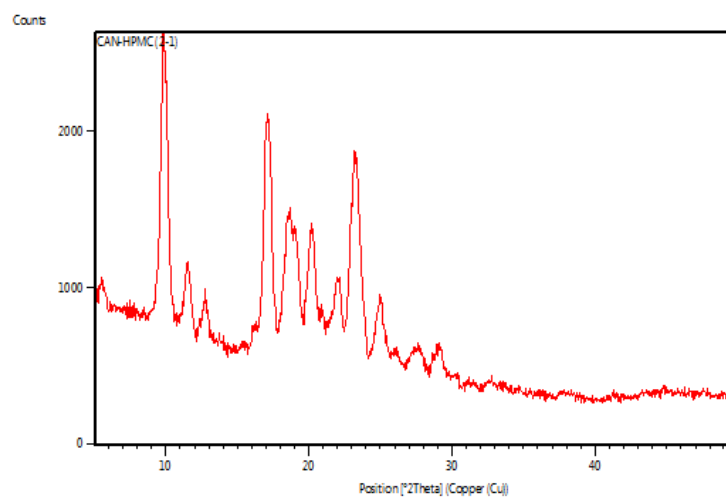
Gambar 4. Difraktogram sinar-X campuran fisik 1:1 candesartan-HPMC



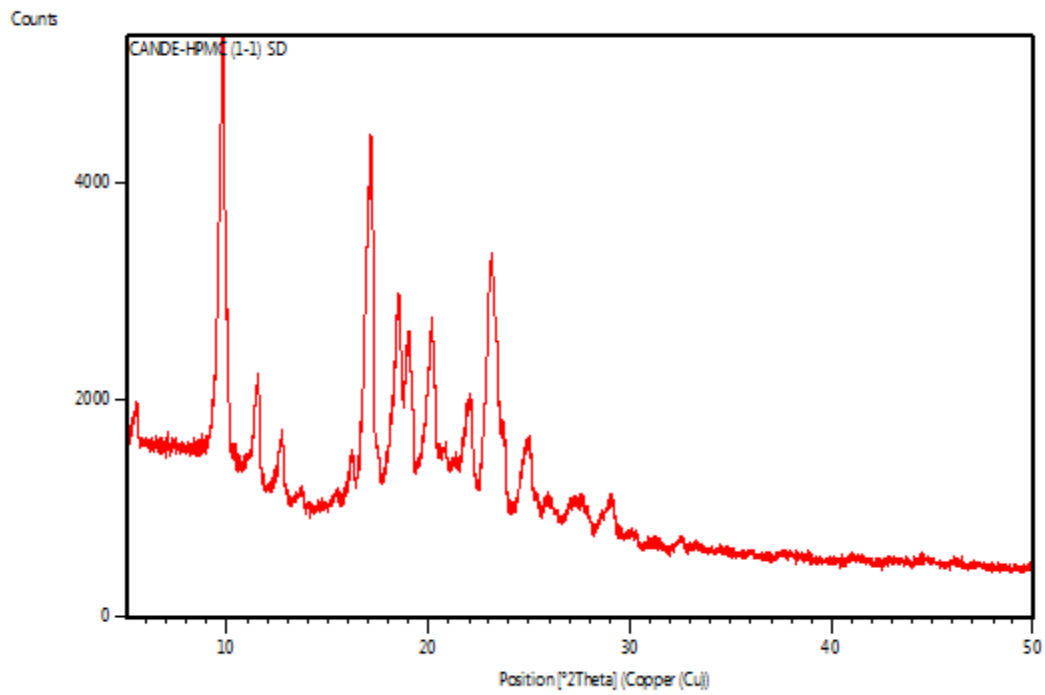
Gambar 5. Difraktogram sinar-X dispersi padat A



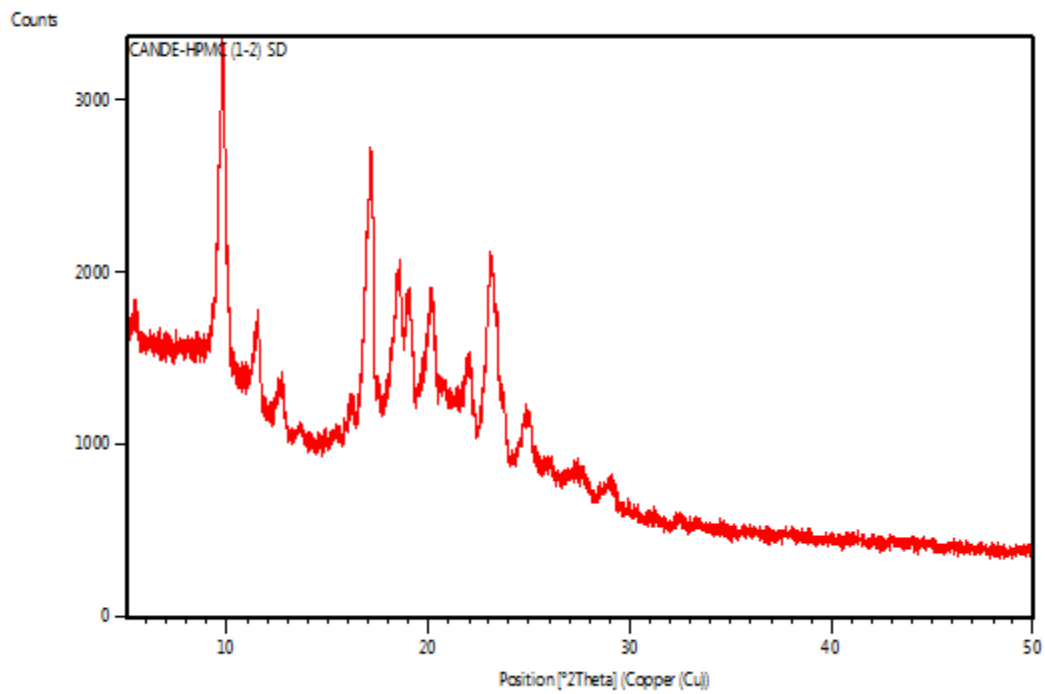
Gambar 6. Difraktogram sinar-X dispersi padat B



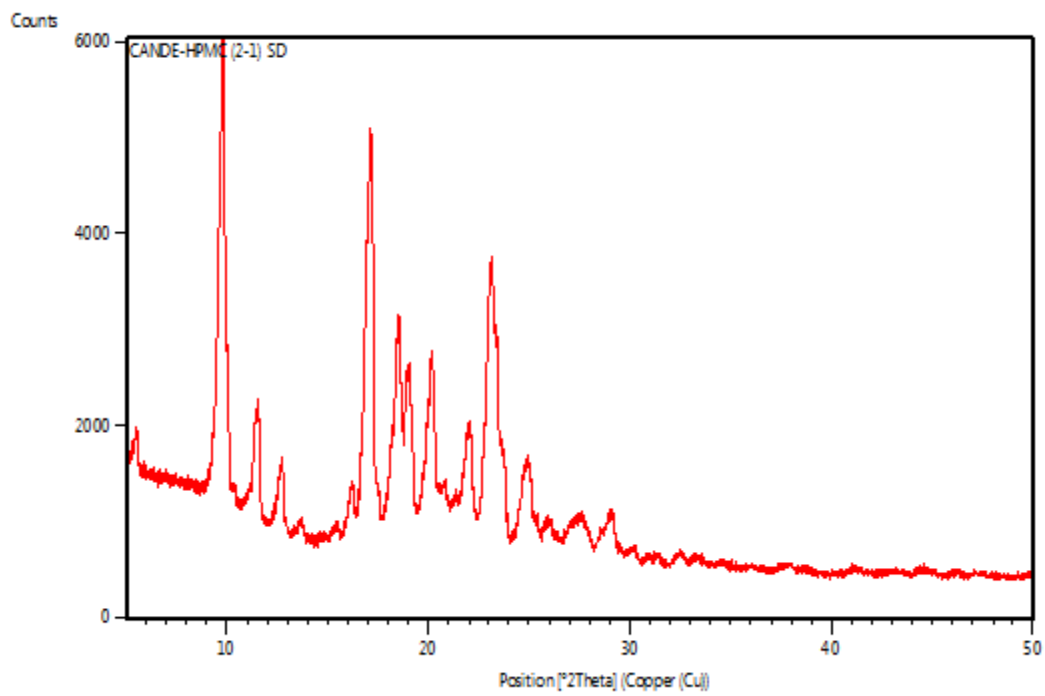
Gambar 7. Difraktogram sinar-X dispersi padat C



Gambar 8. Difraktogram sinar-X dispersi padat D

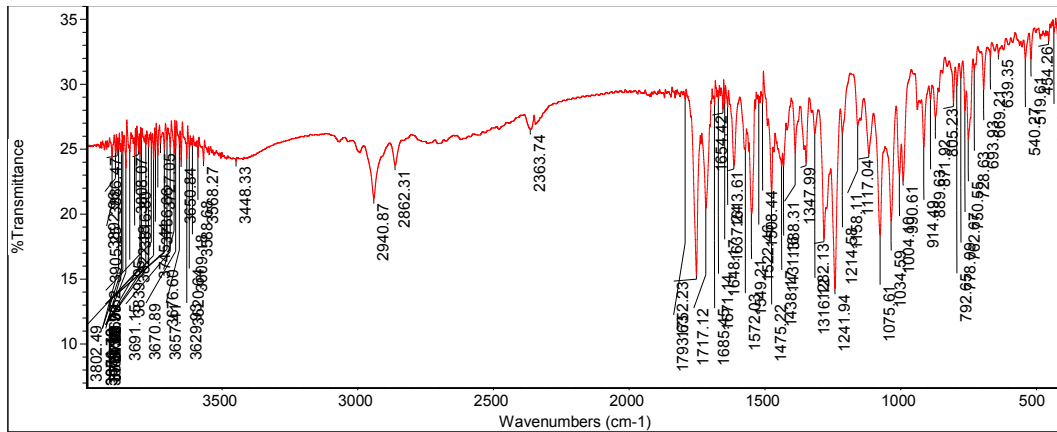


Gambar 9. Difraktogram sinar-X dispersi padat E

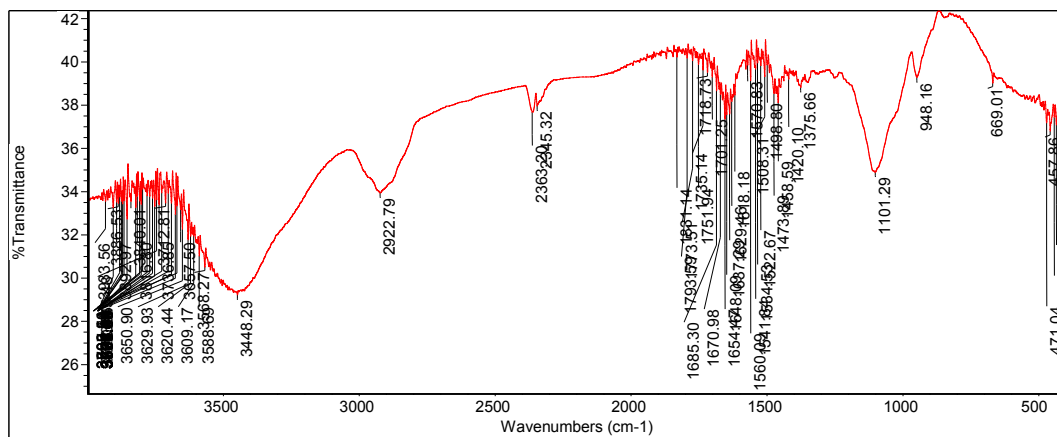


Gambar 10. Difraktogram sinar-X dispersi padat F

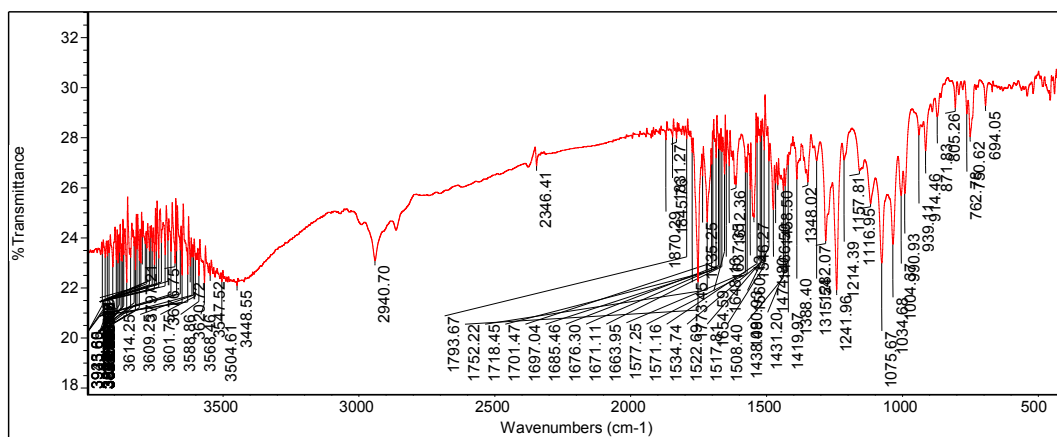
2. Hasil Pemeriksaan dengan FTIR



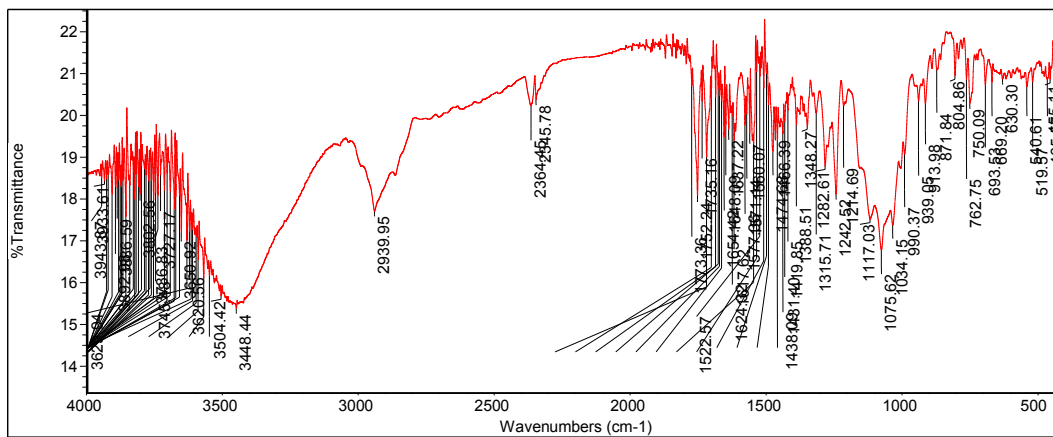
Gambar 11. Spektrum FTIR Candestartan



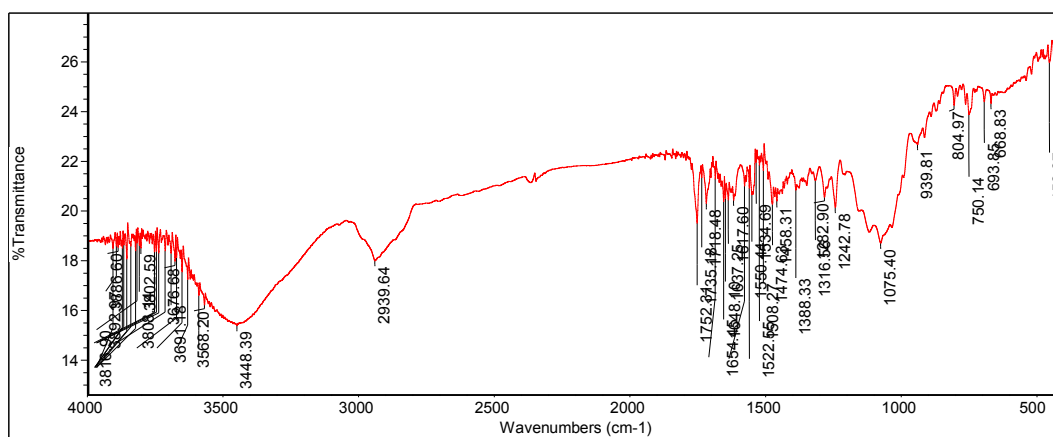
Gambar 12. Spektrum FTIR HPMC



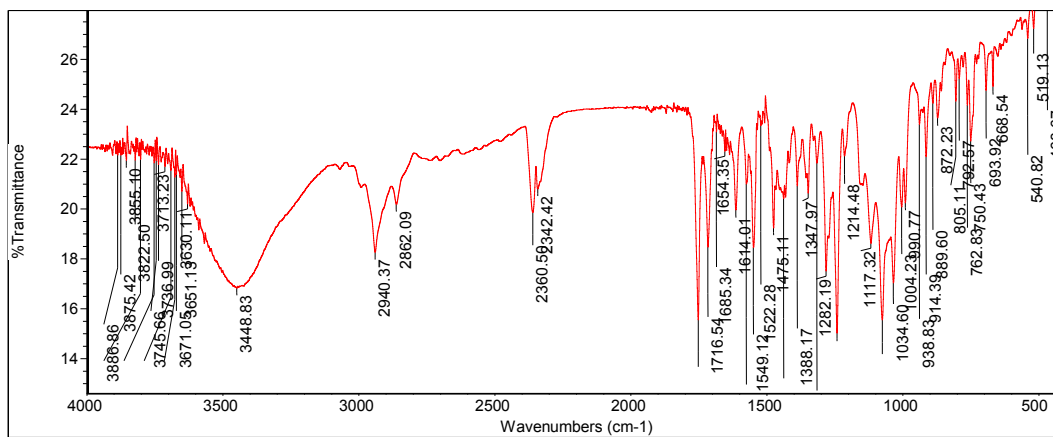
Gambar 13. Spektrum FTIR Campuran Fisik Candestartan-HPMC 1:1



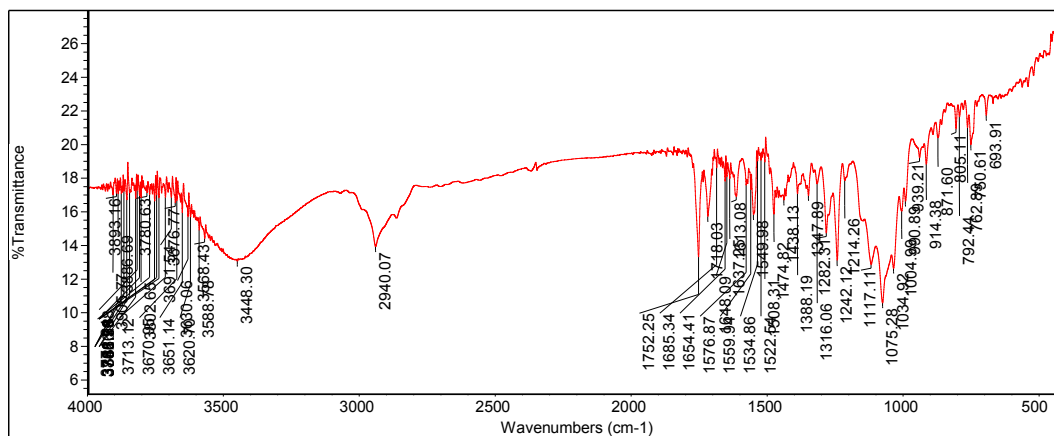
Gambar 14. Spektrum FTIR Dispersi Padat A



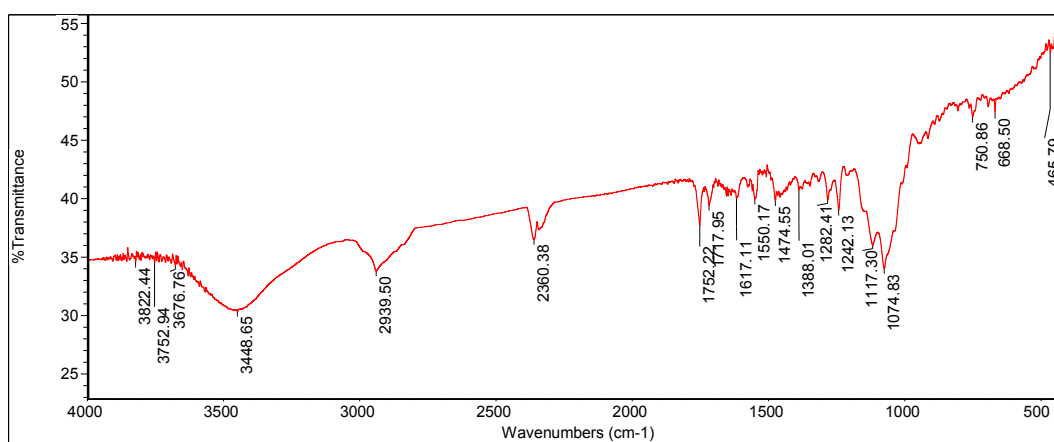
Gambar 15. Spektrum FTIR Dispersi Padat B



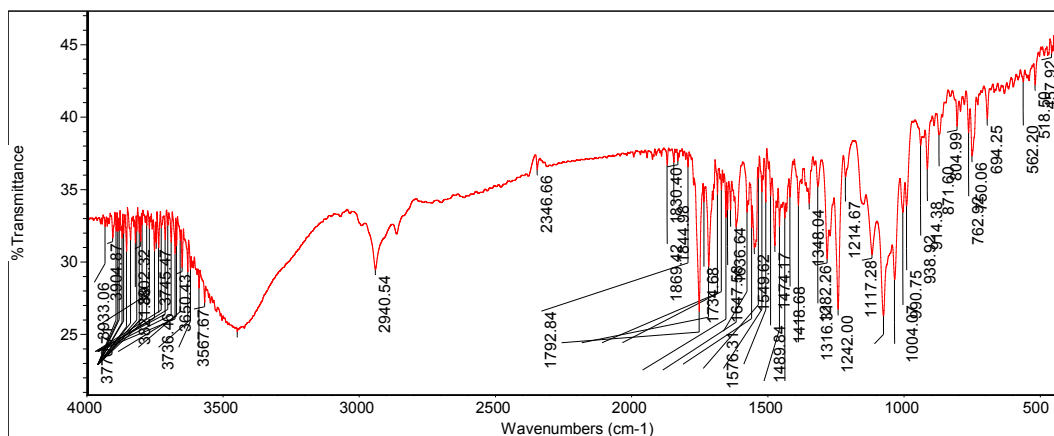
Gambar 16. Spektrum FTIR Dispersi Padat C



Gambar 17. Spektrum FTIR Dispersi Padat D

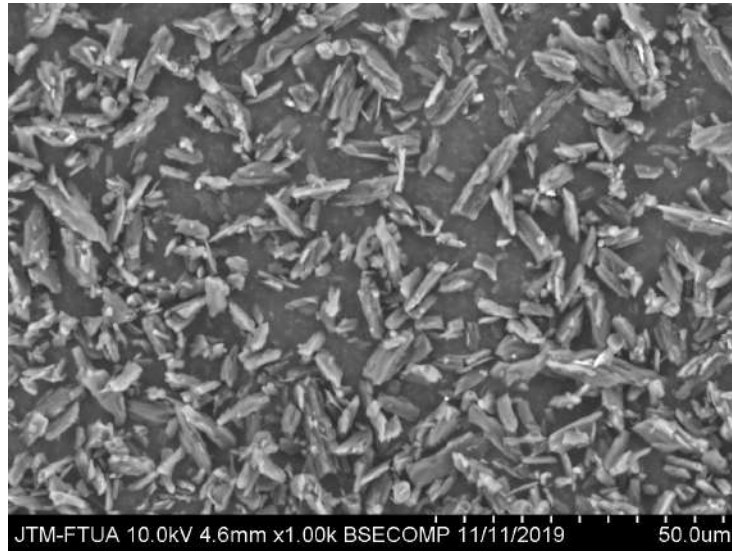


Gambar 18. Spektrum FTIR Dispersi Padat E

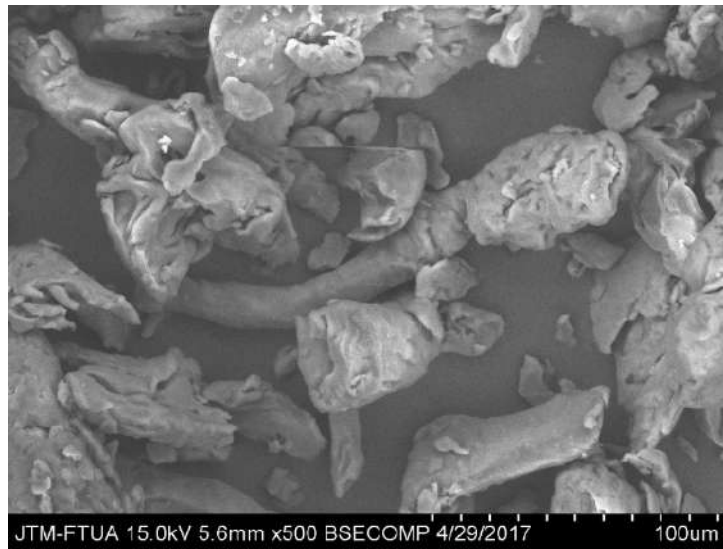


Gambar 19. Spektrum FTIR Dispersi Padat

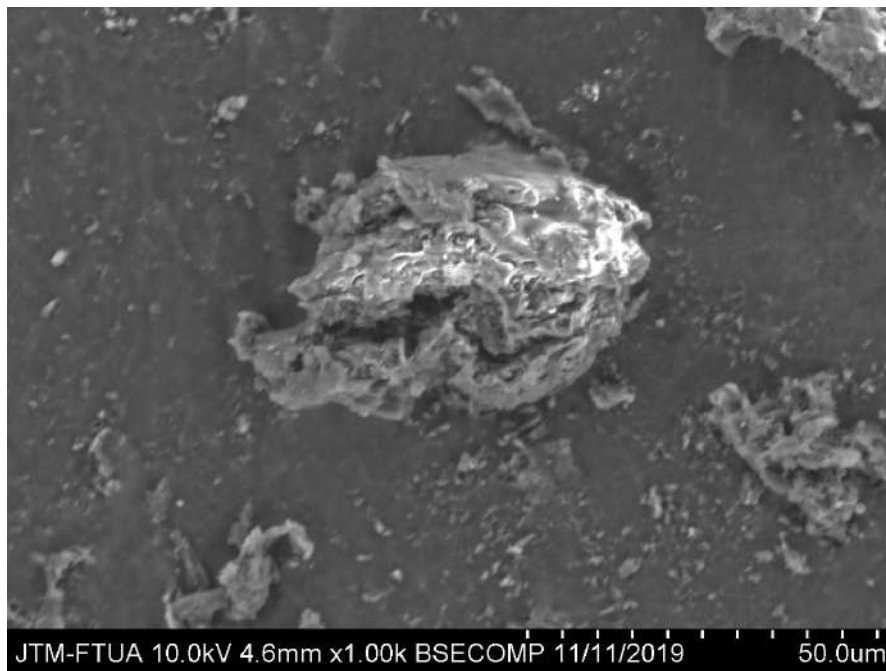
3. Hasil Pemeriksaan morfologi dengan SEM



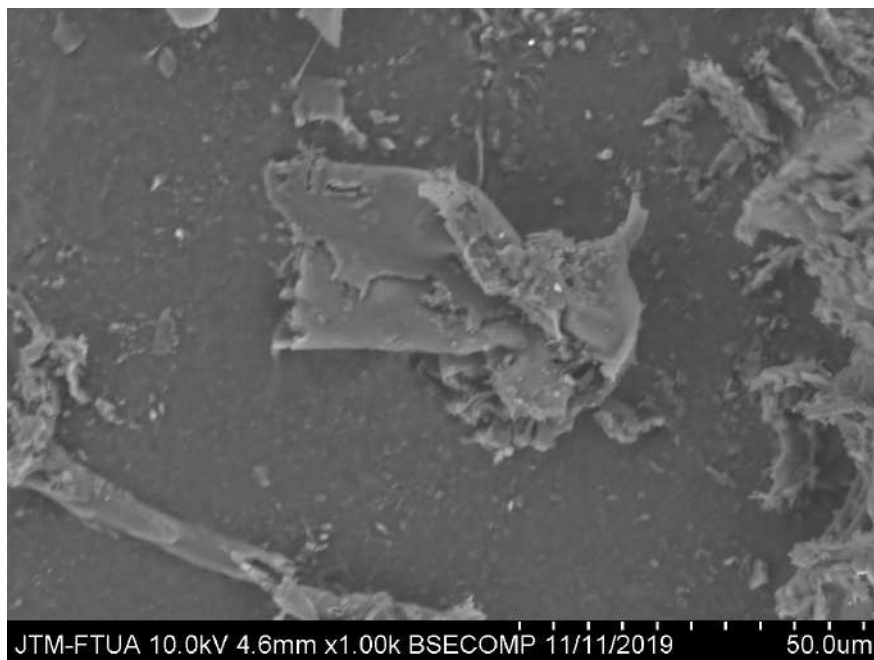
Gambar 20. Morfologi SEM candesartan;



Gambar 21. Morfologi SEM HPMC



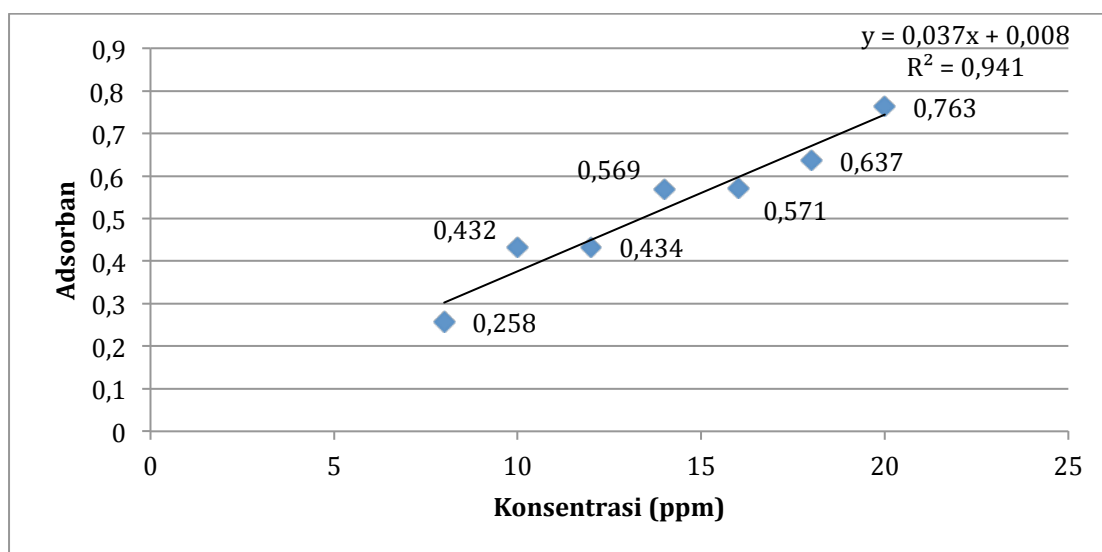
Gambar 22. Morfologi SEM Dispersi Padat A



Gambar 22. Morfologi SEM Dispersi Padat B

4. Penentuan Perolehan Kembali

A. Penentuan Kurva Kalibrasi



B. Penetapan Kadar

No	Formula	% Kadar rata-rata
1.	Campuran Fisik 1:1	93,38
2.	Dispersi Padat A	89,86
3.	Dispersi Padat B	89,86
4.	Dispersi Padat C	96,31
5.	Dispersi Padat D	85
6.	Dispersi Padat E	75,95
7.	Dispersi Padat F	95,23

4.2. PEMBAHASAN

Prosedur awal dalam penelitian ini yaitu melakukan pemeriksaan terhadap bahan aktif dan *carrier* (bahan pembawa) yang akan digunakan selama penelitian. Hal ini bertujuan untuk memastikan bahan penelitian yang akan digunakan sesuai karakteristik fisikokimianya dengan literatur/ buku standar dan CA. Untuk

candesartan pemeriksaan bahan dilakukan berdasarkan persyaratan yang ada di dalam *British Pharmacopoeia* dan *United State Pharmacopeia Medicines Compendium*. Dari pemeriksaan organoleptis, candesartan berbentuk Kristal jarum, tidak berbau, dan berwarna kuning. Kelarutannya sangat sukar larut dalam air dan agak sukar larut dalam etanol. Pada pengujian panjang gelombang serapan maksimum hampir sama dengan literatur yaitu dalam methanol 255 nm.

Untuk bahan pembawa HPMC 2910 dilakukan pemeriksaan dilakukan berdasarkan persyaratan yang ada di dalam *Handbook of Pharmaceutical Excipients 6th Edition*. Dari pemeriksaan organoleptis, berbentuk serbuk hablur, tidak berbau, tidak berasa, dan berwarna putih. Untuk kelarutan HPMC 2910, untuk kelarutan spesifik terletak pada pelarut air dimana HPMC 2910 praktis tidak larut dalam air panas dan larut dalam air dingin dengan membentuk larutan yang kental. Sifat organoleptis dan kelarutan ini sesuai dengan *Handbook of Pharmaceutical Excipients 6th Edition* dan CA dari HPMC 2910.

Setelah melakukan pemeriksaan terhadap bahan baku dan bahan tambahan, dilakukan pembuatan dispersi padat dengan tiga formula yang masing-masing perbandingan candesartan -HPMC 2910 (b/b) adalah 1:1, 1:2, 2:1 menggunakan metoda pelarutan dengan teknik pengeringan *freeze drying*. Dispersi padat dan campuran fisik yang diperoleh akan dianalisis dengan SEM, FT-IR, difraksi sinar-X, uji kelarutan, penetapan kadar perolehan kembali dan uji disolusi.

Selanjutnya melakukan karakterisasi, hasil SEM dapat menunjukkan terjadinya interaksi antara kedua zat yang akan mempengaruhi morfologi kristal masing-masing zat (Alatas, 2013). Berdasarkan yang telah dilakukan analisis SEM candesartan terlihat habit kristal berbentuk Kristal batang dan HPMC berbentuk bongkahan yang tidak beraturan pada permukaannya. Sedangkan dispersi padat

berbentuk penyebaran ukuran partikel yang lebih kecil dan berbentuk seperti pori memperlihatkan candesartan terdispersi ke dalam polimer HPMC 2910 yang ditandai dengan tidak ditemukan habit kristal seperti yang terlihat pada hasil analisa SEM candesartan murni, hal ini yang memungkinkan terjadinya peningkatan kelarutan dari candesartan. Peningkatan kelarutan bisa terjadi karena candesartan yang bersifat tidak stabil terdispersi dalam polimer yang bersifat hidrofilik. Pada campuran fisik terlihat habit kristal yang merupakan gabungan dari kedua zat murni, Campuran fisik candesartan – HPMC 2910 menggambarkan bahwa candesartan berada di permukaan HPMC 2910, namun perbedaan morfologi di antara keduanya dapat dibedakan berdasarkan hasil SEM.

Selanjutnya dilakukan evaluasi dengan instrumen FTIR. Analisis spektroskopi FT-IR dilakukan untuk melihat adanya pergeseran spektrum yang terbentuk dari dispersi padat candesartan -HPMC 2910 karena adanya ikatan hidrogen atau ikatan *Van der Waals*. Setiap ikatan dalam suatu senyawa menyerap sinar inframerah. Ikatan tersebut dapat mengalami *stretching* (peregangan) ataupun *bonding* (pengerutan). (Dachriyanus, 2004).

Daerah sidik jari (bilangan gelombang $1500-500\text{ cm}^{-1}$) juga dapat digunakan untuk mengidentifikasi sampel dengan membandingkan spektrum serapan sampel dengan spektrum serapan senyawa pembanding (Dachriyanus, 2004). Spektroskopi inframerah sering digunakan untuk mengetahui adanya interaksi antara obat dengan polimer didalam sampel.

Pada spektrum FT-IR asam usnat terlihat adanya regangan ikatan terdapat ikatan O-H pada bilangan gelombang $3784,64\text{ cm}^{-1}$ dan pada $1607,60$ terdapat ikatan C=O. Pada spektrum FT-IR HPMC 2910 terdapat ikatan C-H yaitu pada bilangan

gelombang $2897,79\text{cm}^{-1}$. Setelah dilakukan pembentukan sistem dispersi padat terdapat puncak yang menunjukkan ikatan O-H namun masih dalam rentang regangan O-H. Pada spektrum yang dilihat dari campuran fisik dan dispersi pada 1:1, 2:1, dan 1:2 menunjukkan pergeseran ke arah bilangan gelombang masing-masing yaitu , $3627,77\text{cm}^{-1}$, $3300,91\text{cm}^{-1}$, $3478,48\text{cm}^{-1}$, $3427,97\text{cm}^{-1}$. Pada sampel dispersi padat 1:1, 2:1, 1:2 dan campuran fisik juga mengalami pergeseran bilangan gelombang gugus C-H alifatik dan gugus C=O. Berdasarkan hasil karakterisasi FT-IR tidak ada kelompok gugus fungsional baru hal ini tidak menunjukkan adanya interaksi kimia antara candesartan dan HPMC 2910, baik dalam campuran fisik maupun dalam dispersi padat pada masing-masing perbandingan. Hasil ini perlu diketahui bahwa pembentukan dispersi padat tidak bertujuan untuk menghasilkan zat baru, namun untuk memodifikasi sifat fisikokimia dari asam usnat.

Selanjutnya yaitu Analisis Difraksi sinar-X merupakan metode handal untuk karakterisasi interaksi padatan antara dua komponen padat (*solid state interaction*) untuk mengetahui perubahan derajat kristalinitas. Jika terjadi perubahan derajat kristalinitas dari hasil interaksi antar kedua komponen maka akan teramati secara nyata dari difraktogram sinar-X yang berbeda dari campuran fisika kedua komponen (Zaini, 2010).

Hasil analisis puncak difraksi sinar-X candesartan menunjukkan bahwa candesartan murni berbentuk kristal, yang ditandai dengan puncak-puncak yang khas dan tajam. Sedangkan difraktogram HPMC 2910, memperlihatkan tidak terdapatnya puncak yang khas dan tajam seperti yang ada pada asam usnat. Hal ini mendukung hasil pemeriksaan bahan awal bahwa candesartan memiliki bentuk kristal dan HPMC memiliki bentuk amorf/ serbuk. Campuran fisik menunjukkan penurunan intensitas puncak. Puncak karakteristik asam usnat yang spesifik pada $2\theta = 9,90^\circ$;

14,99; 19,75; 25,11; 29,75 dengan intensitas masing-masing 5956,44; 1583,12; 2742,78; 1288,69; 1113,50 . Penurunan intensitas terjadi pada semua puncak karakteristik candesartan pada campuran fisik berubah menjadi 2752,23; 1181,93; 2488,94; 1117,00; 956,30 dan sediaan dispersi padat candesartan -HPMC 2910 1:1, 2:1, 1:2. Penurunan intensitas sangat tajam dan signifikan terjadi pada puncak 9,90 dari 5956,44 intensitas menjadi 2752,23. Sedangkan penurunan intensitas pada dispersi padat masing-masing formula juga mengalami penurunan intensitas dan menurunkan derajat kristalinitas dari candesartan murni kemungkinan dapat meningkatkan kelarutan. Selain itu, besarnya jumlah HPMC 2910, semakin besar juga penurunan intensitas puncak dalam dispersi padat. Hal ini disebabkan karena terjadinya perubahan fasa kristalin candesartan terjadi selama proses pembentukan dispersi padat dengan menggunakan Teknik freeze drying.

Hasil difraktogram ini menunjukkan puncak interferensi yang tidak hilang total tetapi menurun, dan hal ini menandakan terjadinya interaksi fisika yang belum sempurna dari campuran (Soewandhi & Haryana, 2007).

Tingkat rekristalin mempengaruhi disolusi obat. Bentuk amorf atau metastabil akan larut paling cepat karena energi internal yang lebih tinggi dan gerak molekul yang lebih besar (Hancock and Zografi, 1997).

DAFTAR PUSTAKA

- Fitriani, L., Fadhila M., Zaini, E., (2015), [Preparation of Efavirenz - PVP K-30 Solid Dispersion by Spray Drying Technique](#), Research Journal of Pharmaceutical, Biological And Chemical Sciences 6(6):925 – 930.
- Fitriani L., Afriyanti I., Afriyani, Ismed F., Zaini E., (2018) Solid Dispersion of Usnic Acid-HPMC 2910 Prepared by Spray drying and Freeze Drying Techniques, Orient. J. Chem 34(4):2083-2088
- Gurunath S., Nanjwade B.K., Patila P.A (2014), Enhanced solubility and Intestinal Adsorption of Candesartan Ciletil Solid Dispersions using everted rat intestinal sacs, Saudi Phar. Journal 22 :246-257
- Masuda, T., Yoshihashi, Y., Yonemochi, E., Fujii, K., Uekusa, H., & Terada, K. (2012). Cocrystallization and amorphization induced by drug–excipient interaction improves the physical properties of acyclovir. International Journal of Pharmaceutics, 422(1), 160-169.
- Noviza, D., Aprianto, D., Zaini, E., & Halim, A., (2015), The effect of milling process on acyclovir inclusion complex with beta cyclodextrin, Journal of Chemical and Pharmaceutical Research, 7(12), 354-362.
- Octavia, M. D., Halim, A., & Zaini, E. (2015). Preparation of Simvastatin- β -Cyclodextrin inclusion complexes using co-evaporation technique, Journal of Chemical and Pharmaceutical Research, 7(2), 740-747.
- Zaini, E., Halim, A., Soewandhi, S. N., & Setyawan, D. (2011). Peningkatan Laju Pelarutan Trimetoprim Melalui Metode Ko-Kristalisasi Dengan Nikotinamida. Jurnal Farmasi Indonesia, 5(4), 205-212.
- Zaini, E., Wahyuni, Y. S., Halim, A., & Yuliandra, Y. (2015b), Preparation of Eutectic Mixture of Ketoprofen and Nicotinamide for Enhanced Dissolution Rate. International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research, 35(1), 161-164.
- Zaini, E., Rachmaini, F., Armin F., & Fitriani, L. (2015a), Preparation and Characterization of Binary Mixture of Efavirenz and Nicotinamide, Oriental Journal of Chemistry 31(4):2271-2276.
- Zulal N.A., Laksmi P.K., (2015), Enhancement of Solubility and Bioavailability of Candesartan Cilexetil using Natural P-Glycoprotein Inhibitor, Trop. J. Pharm Res 14(1):21-26